Aus der dermatologischen Klinik der Universität Münster /W.
Direktor: Professor Dr. C. Moncorps

Klinische Erfahrungen mit Uliron nebst einem Beitrag zur Frage der Ausscheidung, Speicherung und Nebenerscheinungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Medizin
Verfaßt und vorgelegt einer Hohen Medizinischen Fakultät
der westf. Wilhelms-Universität Münster

von
Wilhelm Blaich
aus Bietigheim/Wttbg.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1938

Dekan: Professor Dr. Heiderich.
Referent: Professor Dr. C. Moncorps.

Tag der mündlichen Prüfung: 29. September 1938.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Bisherige Versuche einer Chemotherapie der Gonorrhoe 5

I. Kritische Übersicht über die bisherigen Erfahrungen mit Sulfonamidverbindungen bei der Gonorrhoe.

a) Chemie der sulfonamidhaltigen Azoverbindungen. . . . 6

b) Erfolgsziffern. 8

c) Klinische Beobachtungen über Heilungsverlauf, Dosierungsfrage, Auswahl der Fälle. 9

d) Wirkungsmechanismus. 10

e) Nebenwirkungen. 14

II. Eigene Untersuchungen. . . . . .

A) Klinische Beobachtungen. 15

B) Experimenteller Teil. . . . . .

1. Ausscheidungsverhältnisse. 16

a) Methodik. 17

b) Versuchsanordnung. 20

2. Speicherung. 22

Verhalten der Leberfunktion unter dem Einfluß der Ulirontherapie. 23

Zusammenfassung. 31

Wohl kaum hat je ein anderes Chemotherapeutikum für Ausmaß und Verlauf einer Infektionskrankheit eine überragendere Bedeutung gewonnen als das „Salvarsan" für die Syphilis. Es war naheliegend, in bezug auf die Behandlung der in ihrer Bedeutung der Syphilis nächstfolgenden Geschlechtskrankheit, der Gonorrhoe, ähnliche Wege zu beschreiten. Die Prognose, die vom theoretischen Standpunkt aus der Chemotherapie bei der gonorrhoischen Schleimhauterkrankung gestellt wurde, schwankte zwischen einem oft erstaunlich kritiklosen Optimismus und einem die Aussichten eines solchen gegen einen „Oberflächeninfekt" gerichteten Versuches negierenden Pessimismus.

Bisherige Versuche einer Chemotherapie der Gonorrhoe:

Die ersten Versuche, die Gonorrhoe chemotherapeutisch im engeren Sinne zu heilen, wurden mit Silberverbindungen gemacht. Die günstige Wirkung bei der lokalen Schleimhauttherapie legte den Gedanken einer chemotherapeutischen Nutzbarmachung nahe.

Häufig war ein günstiger Einfluß der verwendeten Silbermittel, Argochrom (Bruck), Kollargol, Argoflavin (Bruck), bei parenteraler Darreichung nicht zu verkennen. Die Frage, ob es sich dabei um eine elektive oder um eine unspezifische Reizwirkung handelte, kam aus dem Stadium der Diskussion nicht heraus. Acykal (Bruck) und Hegonon (Bruck), beide i. v. appliziert (Bruck), blieben zwar ohne schädigende Nebenwirkung, doch auch ohne Erfolg. Die ebenfalls von Bruck zur Chemotherapie herangezogenen Argentumthiosulfatverbindungen brachten ebensowenig Nutzen. Weder kolloidale, noch kristalloide und molekulardisperse Silberverbindungen zeigten bei parenteraler Anwendung im engeren Sinne der Chemotherapie eine Heilwirkung auf die Gonorrhoe.

Auch die chemotherapeutische Anwendung anderer Metalle, Chromquecksilber (Redewill u. a.), Quecksilberoxycyanat (Kullens), Quecksilbercyanür (Bourgeois), Thorium (Marsan), Cupr. sulfur. (Oláh), Natriumwismuttartrat (Horta), Gold (Engel, Vonkennel), und Mangan (Mc Donagh) konnten sich wegen ihrer unsicheren Wirkung nicht einbürgern.

Ebensowenig konnte man der gonorrhoischen Affektion durch die innerliche Anwendung von Salvarsanpräparaten (Duhot u. a.), ferner von Urotropin (Mihalovici u. a.), Jodnatrium (Wright), Preglscher Lösung

(Schreiner), Natrium-salycylicum (Sachs) und Natriumthiosulfuricum (Dombray und Grimaud) Herr werden.

Das gleiche Resultat lieferten verschiedene organische Farbstoffe, Methylenblau (Bruck), Argochrom (Bruck), Fluoreszinnatrium (Bruck), Uraninsilber (Bruck).

Etwas mehr ermutigend waren die Versuche mit Acridinfarbstoffen. Eine Reihe von Autoren äußerte sich über die Verwendung von Trypaflavin, Sanoflavin, Argoflavin (Bruck, Patzschke, E. Wassermann) und Gonoflavin (Buschke, Löwenstein) optimistisch. Wenn auch für den Praktiker die therapeutische Nutzanwendung dieser Stoffe sehr gering ist, so wird doch häufiger in Kombination mit lokaler Behandlung auf sie zurückgegriffen. Die Anwendung wird jedoch mit Rücksicht auf die häufig zu beobachtende Unverträglichkeit und die sich hieraus ergebende Unmöglichkeit, genügend wirksame Mengen des Mittels in den Körper zu bringen, immer sehr beschränkt bleiben.

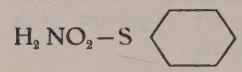
Von französischer und vor allem amerikanischer Seite wurden Sulfonamide versucht. Auch die damit erzielte Wirkung übertraf nicht die der bisher besprochenen Mittel.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die zahlreichen klinischen Untersuchungen auf dem Gebiete der Chemotherapie bislang für die Praxis nicht viel Positives gezeitigt haben. In der überwiegenden Zahl der Fälle erwies sich eine ausschließliche Chemotherapie als unzulänglich.

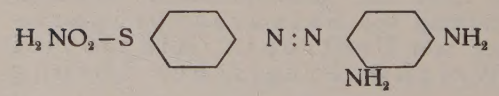
In eine neue, hoffnungsvollere Phase kam das Problem durch die Entdeckung Domagks über die therapeutische Wirksamkeit der von Mietzsch und Klarer dargestellten benzol-sulfonamidhaltigen Azoverbindungen auf Streptokokkeninfektionen.

Chemie der sulfonamidhaltigen Azoverbindungen:

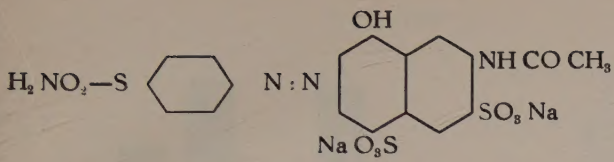
Das Ausgangsprodukt der sulfonamidhaltigen Azoverbindungen war ein 4-aminobenzolsulfamid. Es entstanden die Präparate D. B. 90, das heutige Uliron, D. B. 87 und D. B. 32, das als Diseptal im Handel erschien.



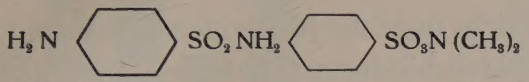
Prontosil album



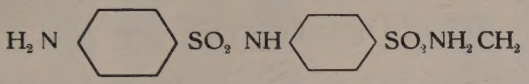
Prontosil alb. bzw. flav.



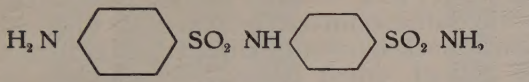
Prontosil solubile



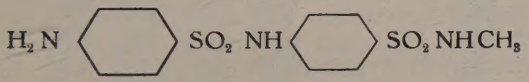
Uliron (D. B. 90)



D. B. 87



Diseptal C (D. B. 32)



Diseptal B.

Während die Prontosile in erster Linie bei Streptokokkenerkrankungen wirksam waren, wurde die Domäne von Uliron und Diseptal die Behandlung der Mischinfektionen mit Staphylokokken und die Anaerobierinfektionen. Beide Mittel wurden, nachdem ihre Wirkung von D o m a g k experimentell im Tierversuch und in vitro nachgewiesen wurde, im Kampf gegen Staphylokokken und vor allem gegen die Gonorrhoe eingesetzt.

Sicherlich ist das Kapitel der Chemotherapie und der Sulfonamidverbindungen noch nicht abgeschlossen. Wahrscheinlich lassen sich noch weitere Sulfonamid-Derivate finden, die unter Umständen eine noch günstigere Wirkung gegenüber den genannten und vielleicht auch noch anderen Erregern entfalten.

Kritische Übersicht über die bisherigen Erfahrungen mit Sulfonamidverbindungen bei der Gonorrhoe.

a) Erfolgsziffer:

Als erster führte Grütz — und das ist sein unzweifelhaftes Verdienst — die Sulfonamidverbindungen als Chemotherapeutikum in die Gonorrhoebehandlung ein. Die Mitteilung, daß es in ⅔ der Fälle gelingt, durch perorale Verabreichung von Uliron allein eine Gonorrhoe zu heilen, rief zunächst großes Aufsehen hervor und hernach eine Flut von nachprüfenden und die Anwendungsweise variierenden Arbeiten. In kurzer Folge erschienen Arbeiten anderer Autoren (Fischer, Schubert, Felke), deren Erfolgsziffern noch höher lagen (bis zu 97 %).

Damit schien die Frage der Chemotherapie der Gonorrhoe endgültig gelöst. Mit dem Uliron und Diseptal schien dem Arzt ein Mittel in die Hand gegeben, um unbeschwert von irgendwelchen Erfahrungen auf dem Gebiete der Gonorrhoebehandlung jede Erkrankung dieser Art zu heilen.

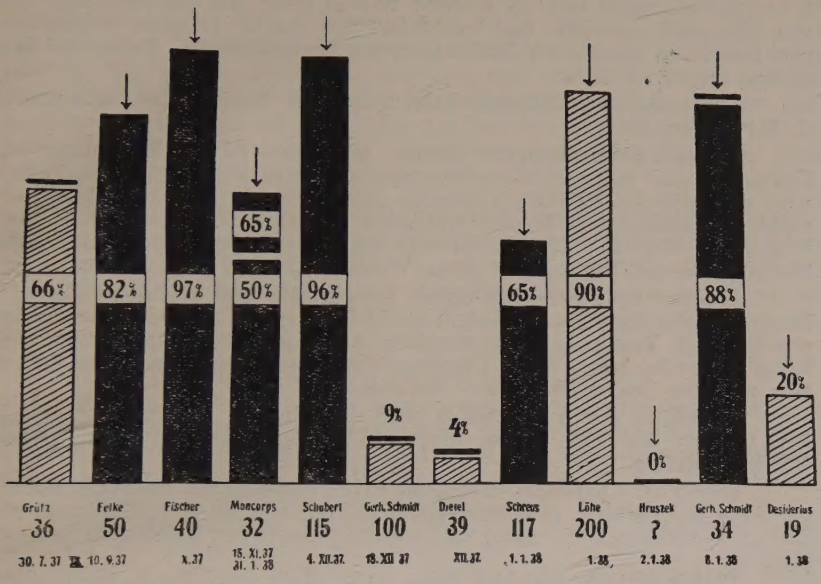
Bald fanden sich kritische und hinsichtlich der Erfolgsziffer weniger optimistische Stimmen. Moncorps fand mit seiner weniger günstigen Beurteilung zunächst wenig Resonanz. Die pessimistischen Stimmen mehrten sich und bald wurde von Mißerfolgen (Dietel, G. Schmidt) in höherem Prozentsatz und auch von Nebenerscheinungen (Bürger, Löhe, Hüllstrung-Krause) gesprochen.

Im Anfang des Jahres 1938 lag eine ganze Reihe von Arbeiten über die Ulirontherapie der Gonorrhoe vor. Miteinander verglichen gaben sie ein sehr widerspruchsvolles Bild.

In der folgenden Tabelle deuten alle *schraffiert* gezeichneten Kolumnen eine Behandlungsweise an, die sich in ausschließlicher Chemotherapie erschöpft. Die schwarzen Kolumnen bezeichnen eine kombinierte Behandlung, die neben der Verabreichung von Ul. oder Diseptal noch durch andere Maßnahmen, wie Spülungen, unspezifische Reizkörpertherapie, Vaccinetherapie oder ähnliches erweitert wurde. Über den Kolumnen stehende Pfeile markieren eine stoßweise, wagerecht liegende Linien eine kontinuierliche Behandlung. Nicht berücksichtigt wurde die verschiedenartige Verwendung von Uliron, Diseptal und Auswahl der einzelnen Fälle.

Neben den durch die Wahl des Mittels (Uliron oder Diseptal) bedingten Unterschieden war noch eine Reihe von anderen Faktoren für die Erfolgsziffer maßgebend, so insbesondere das Alter

Tab. 1.



der Erkrankung bzw. die Akuität des Prozesses und die verschiedenartige Behandlungsweise. Ein anderer nicht zu vernachlässigender Faktor liegt in der Zeit der Nachkontrolle.

Die Angaben der einzelnen Autoren haben sich seit dieser Zeit nicht merklich geändert. Einige neuere Arbeiten (Gennerich, Fischer, Edmund Hofman, Scherber und Domes, Schreus) vervollständigen die Übersicht, vermögen aber das oben wiedergegebene Bild der erheblichen Abweichungen der Erfolgsziffern nicht zu verändern.

Auffallend ist die Tatsache, daß die Erfolgsziffern bei allen Autoren, die kombiniert und stoßweise behandelten höher liegen als bei den ausschließlich Uliron anwendenden Autoren.

Die kontinuierliche Behandlung, wie sie ursprünglich von Grütz empfohlen wurde, wurde von der Mehrzahl der Autoren zugunsten der stoßweisen Verabreichung des Ul. bald verlassen. Letztere brachte einerseits den Vorteil erhöhter Wirksamkeit und andererseits eine bessere Verträglichkeit des Mittels.

b) Klinische Beobachtungen über Heilungsverlauf, Dosierungsfrage, Auswahl der Fälle:

Als wesentlich für den Erfolg haben sich eine Auswahl der Fälle und die Art der Verabreichung gezeigt.

So befürwortet Felke eine Therapie, die erst nach Verlauf von 3 Wochen einsetzen soll. Er schließt frische Fälle von der Chemotherapie aus, behandelt stoßweise und kombiniert mit den bei frischen Erkrankungen besonders geeigneten Kaliumpermanganatspülungen. Seine Erfolgsziffern liegen bei 82 %.

Den gleichen Standpunkt hinsichtlich der Auswahl der Fälle nimmt C. Fischer ein.

Frische Erkrankungen werden von ihm 10—14 Tage lang mit Spülungen oder Vaccine behandelt, dann erst wird Uliron gegeben. Ferner wird unspezifische Reizkörpertherapie geübt oder durch heiße Bäder versucht, die Abwehrkräfte des Organismus zu heben. Er verabfolgt 3 Tage lang jeden Tag 6 Tabletten Uliron; bei Mißerfolgen Wiederholung des Stoßes in 8—10 Tagen. Auf diese Weise erhielt er 97 % Heilungen.

Moncorps erreichte durch kombinierte und stoßweise Behandlung eine Erfolgszahl, die bei etwa 65 % liegt. Während eines Stoßes wurden in 5 Tagen 12.5 Ul. gegeben. Auch er legt auf allgemeine Behandlungsmaßnahmen Wert. Unsere später gewonnenen Ergebnisse decken sich mit den früher erhobenen Befunden.

Ebenfalls durch stoßweise und kombinierte Behandlung erhielt Schubert bei 115 Fällen einen 96 %- und bei 300 Fällen einen 92%igen Erfolg.

Schreus berichtet über eine durch kombinierte, stoßweise durchgeführte Behandlung erhaltene Erfolgsziffer von 80 % und nimmt an, daß die restlichen 20 % durch weitere Stöße noch zur Heilung zu bringen sind.

Gennerich berichtet über 90 % Heilungen durch kombinierte und stoßweise Behandlung.

In der gleichen Weise erzielten Vonkennel 70 % und Kveim 65 % Erfolge.

Ganz aus der Reihe fallen und schwer verständlich sind die Daten von G. Schmidt, der durch alleinige und kontinuierliche Behandlung 9 % und später durch kombinierte, stoßweise Therapie 88 % Erfolge erzielte.

Dietel hatte bei 49 Kranken nur 2 Heilungen (4 %) zu verzeichnen. Genauere Angaben über den Behandlungsmodus werden von D. nicht gemacht, so daß es schwer ist, für das schlechte Ergebnis eine Erklärung zu finden.

Ebenso sind die Angaben von Hruszek mit 100 %igem Mißerfolg nicht ohne weiteres zu verwerten, da weder die Zahl der Fälle angegeben, noch etwas über die Dauer der Behandlung und der Nachkontrolle gesagt wird.

Als feststehende Richtlinien haben sich aus den bisherigen Mitteilungen ergeben:

1. Frische Fälle sind ungeeignet.
2. Die stoßweise Behandlung ist der kontinuierlichen überlegen.
3. Kombinierte Behandlung.

c) Wirkungsmechanismus:

Diese empirisch gewonnenen Erkenntnisse bieten die Basis für Erörterungen über den Wirkungsmechanismus. Nach Domagk entfalten die Prontosilverbindungen bei In-vitro-

Versuchen keine erkennbare Einwirkung auf Streptokokken und Staphylokokken. Sie greifen nicht direkt am Erreger an. Die schädigende Wirkung entsteht erst dann, wenn Blut oder Serum hinzugefügt wird. Prontosil braucht, um seine Wirkung auf die Erreger entfalten zu können, körpereigene Stoffe. Neben den Leukozyten kommt nach Domagk bei der endgültigen Vernichtung von Krankheitskeimen besonders den histiozytären und reticuloendothelialen Zellen eine große Bedeutung zu.

Wenn nun auch die Sulfonamidverbindungen im Gegensatz zu ihrer Wirkung auf Streptokokken gegenüber Gonokokken einen deutlichen In-vitro-Effekt erkennen lassen (Domagk), so kann dieses zwar einmal an der Empfindlichkeit der Gonokokken liegen, es würde aber schließlich auch eine Erklärung für die bessere Wirkungsweise von Ul. und Dis. besonders in den späteren Stadien der Erkrankung zulassen.

Felke untersucht die Wirkungsweise von Sulfonamidverbindungen an Hand eines „halben In-vivo-Versuches". Er brachte genokokkenhaltigen Eiter zusammen mit Protargol, Prontosil alb. und Uliron auf Blut-Ascites-agar. Die Konzentration der Medikamente suchte er den therapeutisch zu erreichenden Bedingungen anzugleichen.

Seine Resultate bringen ihm „eine überraschende Übereinstimmung zwischen der Beeinflussung der Gonokokken in vivo und in vitro". Das Verhalten der Erreger zeigte beim Vergleich mit unvermischtem Eiter, d. i. frei von Sulfonamidverbindungen, einen deutlichen Einfluß der beigemengten Substanzen. Damit schien der experimentelle Nachweis für bessere und günstigere Heilungsaussichten durch Zusammenwirken des Ul. und Dis. mit dem Organismus nachgewiesen.

Berücksichtigt man, daß die Abwehrkräfte des Organismus bei einer gonorrhoischen Erkrankung ebenso wie bei jeder anderen Infektionskrankheit erst nach einiger Zeit einsetzen, so wird die bessere Wirksamkeit der Chemotherapeutica zu einer Zeit, in welcher die „Heilungsbereitschaft', wie Felke es nennt, eingesetzt hat, ohne weiteres verständlich. Dementsprechend wird von einer Reihe von Autoren (Schreus, Fischer, Vonkennel) vor Beginn der Ul. — Kur Vaccinezufuhr empfohlen.

Im Hinblick auf die von Mc. Donagh aufgestellte Theorie würde das Einsetzen der Abwehrkräfte des Organismus mit einer Vermehrung der Proteinkörper einhergehen. Die Kondensoren, amino- oder imidohaltige Substanzen, zu denen auch Ul. und Dis. gehören, würden bei vorsichtiger Dosierung eine weitere Vermehrung der Schutzstoffe erzeugen.

Wenn diese Theorie bezüglich der geschützten Lage der Gonokokken auf den Leukocyten zu Recht besteht, so wäre es mit Ul. und Dis. gelungen, diese hierin bestehende schützende Schranke zu durchbrechen und die Gonokokken dem schädigenden Einfluß der Chemotherapie zugänglich zu machen. Vielleicht bringt die Verminderung der Schutzstoffe durch zu hohe Dosierung auch eine praktische Grundlage für die, auch aus anderen noch zu besprechenden Gründen, berechtigte Warnung vor Verwendung allzu hoher Dosen.

Versuche, durch Vaccinetherapie ein besseres Terrain für die Ul.-Wirkung zu schaffen (Schreus, C. Fischer und Vonkennel) und durch immunbiologische Umstimmung des Körpers dessen Schutzstoffe zu erhöhen oder zu mobilisieren, beziehen sich auf die von Felke in den Vordergrund gerückte „Heilungsbereitschaft". Die guten Erfolge dieser Autoren würden sich mit dieser Annahme in Einklang bringen lassen.

In gleicher Ebene liegen die Bemühungen von Fischer, neben Vaccinetherapie eine Umstimmung des Körpers zu erzielen. (Parenterale Applikation von Serum und Schwefel, heiße Bäder und Bestrahlungen.)

Schreus vertritt die Ansicht, daß aber neben diese „indirekte, vom Körper beigesteuerte Komponente „eine direkte chemotherapeutische Wirkung tritt. Welche Moleküle hierbei zur Wirkung kommen, bedarf noch einer letzten Klärung. Felke und Vonkennel nehmen an, daß ähnlich wie beim Prontosil p-aminophenyl-sulfonamid bzw. Paraaminobenzolsulfonamid gebildet werden.

Felke sah in seinen Versuchen bei einem Teil der Gonokokkenstämme das Ausbleiben der erwarteten Wachstumshemmung in ulironhaltigen Nährböden. Erst durch einen Überschuß von Ul. bzw. Prontosil wurde eine deutliche Beeinträchtigung der Vitalität erzielt. Ein anderer Teil primär ulironempfindlicher Gonokokkenstämme wurde durch Passagen über ulironhaltige Nährböden Ul. resistent.

In diesem Befund einerseits und den immunbiologischen Faktoren andererseits könnte man die Erklärung für manche anfänglich unverständliche Mißerfolge suchen. Die Beobachtungen von Felke würden auch die nach erfolgloser Chemotherapie erworbene Widerstandsfähigkeit der Gonokokken gegenüber Ul. und Diseptal erläutern.

Beachtung verdienen die Parallelversuche von Bürgers, die zeigen, daß die Wirkung von Prontosil und ähnlichen Körpern nicht auf Abspaltung einer Sulfonamidverbindung beruht und daß diese letztere selbst nicht bakterizid wirkt. Nach Aufschließen der Leukozyten von mit Prontosol sol., Pr. alb. und Diseptal vorbehandelten Tieren konnte er keine Bakterizidie feststellen. Sie war auch in einer Versuchsanordnung, wie sie Felke angewendet hatte, gegenüber Streptokokken nicht zu erkennen.

Dagegen wies das Blut der an Streptokokkeninfektionen erkrankten Patienten bakterizide Eigenschaften auf. B. führt dieses jedoch nicht auf die Vorbehandlung dieser Kranken mit Prontosil zurück, sondern deutet das als einen während der Erkrankung auf natürliche Weise einsetzenden immunbiologischen Vorgang. Die Virulenz der Streptokokken konnte Verf. durch sulfonamidhaltige und besonders ulironhaltige Nährböden nicht beeinflussen. Tierpassagen ergaben keine prontosilfesten Stämme. Wichtig ist der von ihm geführte

Nachweis des Eindringens der Sulfonamide in den Bakterienleib.

Die Untersuchungen von Bürgers stehen also bezüglich der Sulfonamidwirkung auf die Keime der Nährböden in gewissem Gegensatz zu denen von Felke, der aber seinerseits betont, daß sich die Gonokokken chemischen Einflüssen gegenüber auf dem Nährboden anders verhalten als Streptokokken unter den gleichen Verhältnissen.

Von verschiedener Seite (Schubert) wurde vor der Verwendung von silberhaltigen Mitteln während der Chemotherapie gewarnt. Erstere sei, wie ausgeführt, dazu angetan, den natürlichen Heilungsverlauf und die Heilungsaussichten unter gleichzeitig oder später einsetzender Chemotherapie zu verringern. Fischer macht die Feststellung, daß je intensiver eine Lokalbehandlung war, um so schlechter Ul. wirkt.

Ein besonderes Verdienst wird der Chemotherapie auf Grund ihrer günstigen Beeinflussung der mit der gonorrhoischen Infektion einhergehenden Komplikationen zugebilligt.

Die meisten Autoren berichten über gute Erfolge, insofern als die durch die Komplikationen ausgelösten Beschwerden häufig nicht das übliche Maß erreichen oder es gelingt, sie innerhalb eines Minimums an Zeit zum Verschwinden zu bringen. Wie hoch die Spezifität der Sulfonamide hierin ist, scheint ein von Löhe erhobener Befund zu beweisen: Ein Patient, der eine Gonorrhoe hinter sich hatte, erkrankte an einer differentialdiagnostisch nicht gegen eine gonorrhoische Gelenkerkrankung abzugrenzenden Polyarthritis rheumatica. Sie sprach bei der Behandlung nicht auf Diseptal B. an, reagierte dagegen prompt auf Salicylate. Löhe hält auf Grund dieser Feststellung eine differantialdiagnostische Auswertung von Diseptal in solchen Fällen für möglich.

Wenn auch noch viele Fragen im Fluß sind, so darf doch heute schon als gesichert gelten, daß die Sulfonamidverbindungen unter Vermittlung biologischer Abwehrphasen und weniger durch direkt antiparasitäre Wirkung die Heilung der Gonorrhoe herbeiführen.

Aus diesen verschiedenartigen Behandlungsmethoden hat sich zusammenfassend nach kritischer Würdigung der verschiedenen Befunde und Ansichten als optimale Therapie die Kombination von einzelnen Ul.- bzw. Diseptalstößen mit lokaler Schleimhauttherapie herauskristallisiert.

Frische Erkrankungsfälle sind von der Chemotherapie auszuschließen; sie werden zirka 3 Wochen mit Spülungen behandelt, dann erst setzt die Chemotherapie ein.

Ein einzelner Stoß umfaßt etwa 5—7 Tage. In dieser Zeit werden zirka 12—18 g Ul. bzw. 6 bis 8 g Diseptal gegeben. Ul. ist vorzüglich bei Männern, Diseptal bei Frauen anzuwenden.

Bei einem Mißerfolg ist mit einem zweiten Stoß, jedoch nicht vor Ablauf von 5—7 Tagen wieder zu beginnen. Von einem dritten Stoß ist, da hierdurch die Gefahr einer Schädigung des Organismus in erhöhtem Maße gegeben wäre,

abzusehen. Die lokale Behandlung beschränkt sich auf Spülungen mit schwach-konzentrierten Silber- oder Kal.-permanganatlösungen.

Nebenwirkungen:

Stärkste Beachtung verdienen die im Gefolge der Chemotherapie eintretenden Zeichen von Unverträglichkeit und Schädigungen des Organismus.

Die Erfolge von Grütz wurden schon durch die in 33% der Fälle eintretenden Nebenerscheinungen getrübt. Dagegen sah Felke in 160 behandelten Fällen auch nach extrem hohen Dosen nur einmal eine leichte motorische Neuritis. Fischer sah bei allen seinen eigenen Kranken keine ernsten Nebenerscheinungen. Gegenüber den Beobachtungen von Grütz lauten also die Angaben der beiden letzteren Autoren überraschend günstig.

Moncorps' Bericht aus der Münchener Klinik und die von Schubert gemachten Beobachtungen über Zeichen von Unverträglichkeit des Mittels lenkten erst wieder das Interesse auf die Arbeit von Grütz.

Tatsache scheint zu sein, daß die Toxicität mehr oder weniger in direktem Zusammenhang mit der Dauer der Behandlung und der Gesamtmenge des verabfolgten Mittels steht. Kontinuierliche Behandlung sollte die Gefahren toxischer Schädigungen erheblich steigern. Eine Reihe von Fällen und besonders die gravierenden Berichte über Lähmungen sprechen sehr für diese Annahme (Löhe). Nicht zuletzt aus diesem Grunde wurde dazu geraten, die Therapie stoßweise, aber mit nicht zu niedrigen Mengen durchzuführen.

Die mündliche Mitteilung der I. G. Farben zweier Fälle, die fast 100 g Ul. ohne Pause und aus eigenem Antrieb zu sich genommen hatten, ohne daß sich auch nur die geringsten Nebenerscheinungen einstellten, scheinen doch eine Ausnahme zu bilden.

Von Grütz und den meisten anderen Autoren wurden Erscheinungen von Seiten der Haut beobachtet. Schubert sah bei 5 Kranken schon ernstere Schädigungen in Form von Acrocyanose, die am ersten Tage des zweiten Stoßes auftrat.

Die unangenehmsten Zwischenfälle stellen ohne Zweifel die von Löhe, Schreus und Hüllstrung und Freusberg mitgeteilten Schädigungen im Bereich des Nervensystems dar.

In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um die Folge einer länger dauernden Sulfonamidbehandlung. Die Erkrankungen dieser Art imponierten regelmäßig als motorische Neuritis der Extremitäten mit besonderer Beteiligung der Beine, wobei die Sensibilität intakt blieb. Der von Bürger überlieferte Fall wies neben den nervösen Störungen auch eine solche des Bewegungsapparates in Form einer Myositis auf. Alle Fälle boten jeglicher Therapie größten Widerstand.

Über Beeinflussung des weißen Blutbildes durch die Chemotherapie schreibt als erster Fischer. Leukocytenschwund und allmählich sich ausbildende Lymphocytose geben das Charakteristikum ab. Dieser Befund wurde von einer Reihe von Autoren bestätigt. Andere konnten eine deutliche Beeinflussung des weißen Blutbildes nicht erkennen.

II.

Eigene Untersuchungen.

A. Klinische Beobachtungen:

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf 51 Patienten in verschiedenen Erkrankungsstadien. Es gelang mit einer kombinierten Uliron- und Lokalbehandlung 35 Erkrankte zu heilen.

Ul. gaben wir in einzelnen Stößen, von denen jeder einzelne 4—5 Tage umfaßte. Die tägliche Menge betrug 4—5 Tabl., die eines ganzen Stoßes ca. 12 g. Während des Stoßes übten wir unspezifische Reizkörpertherapie mit Terpichin oder Eigenblutinjektionen. Während der ganzen Zeit wurde mit milden Silbermitteln oder Kal. permanganat behandelt, und insbesondere frühzeitig nach Abklingen der akuten Erscheinungen nach Komplikationen gefahndet. Diese waren meist Prostatitis, Beteiligung der Samenblasen und der im vorderen Urethralabschnitt gelegenen Drüsen und paraurethrale Gänge.

Die Kost war vorwiegend alkalotisch. Um bessere Resorptionsverhältnisse zu erhalten, gaben wir Natriumbikarbonat. Durch reichliche Flüssigkeitszufuhr und Schwitzprozeduren in dem mindestens 6tägigen ulironfreien Intervall suchten wir eine möglichst intensive Ausscheidung des Mittels zu erzielen.

Unter unseren 51 mit Ul. behandelten Kranken reagierten 4 mit vorübergehenden Kopfschmerzen, Brechreiz und geringem Temperaturanstieg (bis 38°), 3 mit Urtikaria. Einmal sahen wir einen 4 Tage anhaltenden acrocyanotischen Zustand.

Bei 2 Kranken traten Nierenschädigungen ein. Im Urin fanden sich dabei sehr viele weiße und rote Blutkörperchen, hyaline und granulierte Zylinder. Einer der beiden Kranken hatte während seines stationären Aufenthaltes ohne unser Wissen mehrere Wochen Ul. in hohen Dosen zu sich genommen.

Ein hämorrhagisches Exanthem trat bei einem Kranken am 3. Tag des Ul. Stoßes auf. Die Erkrankung ähnelte stark dem von Vonkennel mitgeteiltem Erkrankungsfall. Im Vordergrund standen Kapillarschädigungen der Extremitäten, kleinfleckige Blutungen in Haut und Schleimhaut. Der Kranke hatte bis dahin in fast 2 Stößen 16 g Ul. erhalten. Der kapillarmikroskopische Befund ergab sackartige Erweiterung der abführenden Äste und extreme Verengerung der zuführenden Gefäßschlingen. Diese Veränderungen der Kapillargefäße beschränkten sich nicht auf die sichtbar erkrankten Partien, sie fanden sich auch an offenbar intakter Haut des übrigen Körpers und waren einige Tage später verschwunden. Blutungs- und Gerinnungszeit waren normal, das Rumpel-Leedsche Phaenomen war negativ, ein Befund, der für vorübergehende, möglicherweise anaphylaktische Reaktion der Blutgefäße spricht.

Die Zahl unserer mit Komplikationen einhergehender Gonorrhoefälle läßt kein abschließendes Urteil über die diesbezügliche Einwirkung der Ulirontherapie zu.

In etwa ¼ der mit Ul. behandelten Fälle sank am Ende des Stoßes die Leukocytenzahl. Die niedrigste von uns festgestellte Zahl betrug 3200. In manchen Fällen stiegen die Lymphocyten an und erreichten bei einem Kranken ein Maximum von 48 %. Eine konstante Einwirkung der Chemotherapie auf den Blutstatus konnten wir nicht finden.

Großen Wert legten wir neben einer intensiven Provokation mit Compligon, Lugolscher Lösung und Sondenmassage auf die Dauer der Nachkontrolle. Die Symptomenarmut der Rezidive und das vielfach rasche Verschwinden von Entzündungserscheinungen trotz Vorhandenseins der Erreger verlangt eine Nachkontrolle von mindestens 6 Wochen.

Das Fehlen jeglicher Erscheinungen bei positivem Gonokokkenbefund läßt annehmen, daß die Erreger unter Uliron die Giftbildung (Bürgers) vorübergehend einstellen, saprophytäre Eigenschaften annehmen und auf Grund dieses Vorganges ohne Zeichen einer Entzündung in die Tiefe dringen, um eines Tages als vollvirulente Keime ein Rezidiv zu verursachen.

Tatsächlich fanden wir bei 3 unserer Kranken 6 Wochen nach beendigter Behandlung ohne irgendwelche Symptome erneut Gonokokken im Urethralabstrich. Ähnliche Befunde wurden von anderer Seite (Zieler) erhoben.

B. Experimenteller Teil.

1. Ausscheidungsverhältnisse.

1. Die Tatsache, daß bei kontinuierlicher Verabreichung von Uliron über längere Zeit Nebenerscheinungen in besonders ausgeprägtem Maße auftreten, legt den Gedanken einer Kumulierung des Mittels nahe. Um diese nachzuweisen, mußte eine Bilanz zwischen Ausscheidung und Aufnahme des Mittels gezogen werden.

Hieraus resultierte für uns die Aufgabe, in einer längeren Versuchsperiode unter der Kontrolle des Blutes und Liquors die Ausscheidung des Ul. durch die Exkrete und durch den Stuhl zu ermitteln und an Hand der gewonnenen Ergebnisse vom Ausscheidungsmodus Rückschlüsse auf das Verhalten des Ul. im Organismus zu ziehen.

Sollte sich dabei eine Speicherung ergeben, so bestand der zweite Teil der Aufgabe darin, zu ermitteln, wo Ul. vorzüglich zur Speicherung gelangt.

In der von Hecht im Labor der IG. Farben ausgearbeiteten Methode war uns ein Nachweis in die Hand gegeben, mit dem Ul. im Harn und Blut durch kolorimetrische Messung quantitativ ermittelt werden konnte.

a) Methodik:

Die Methode beruht auf der Diazotierbarkeit der freien Aminogruppe des Ul. und der folgenden Kupplung der Diazoverbindung mit einem aromatischen Amin zu einem Azofarbstoff.

Die Farbnuance des gebildeten Azofarbstoffes erscheint nun, wie uns willkürlich im Versuche gewählte Lösungen zeigten, von der Konzentration des Ul. abhängig zu sein.

Zu allen Messungen wurde das Pulfrich-Stufenphotometer benützt, in dem die Lichtdurchlässigkeit der zu prüfenden Lösungen gegenüber derjenigen einer Vergleichslösung zur Berechnung der jeweiligen Konzentration des sich in molekulardisperser Lösung befindlichen Farbstoffes herangezogen wird.

War für die Bestimmungen des Ul. in Harn und Blut einmal eine Eichkurve aufgestellt, so konnte in jedem Falle an Hand der Lichtdurchlässigkeit bzw. deren Extinktionskoeffizienten die Ul.-Konzentration ermittelt werden.

Um optimale Verhältnisse zu erhalten, mußte ein für allemal ein möglichst günstiges Filter und in 2. Linie für die verschiedenen Konzentrationen unterschiedliche, aber innerhalb bestimmter Konzentrationsbereiche gleichbleibende Küvetten festgestellt werden.

Wir hatten uns auf folgende, zu den einzelnen Konzentrationen passende Schichtdicken der zu verwendenden Küvetten festgelegt.

10 —2	mg %	=	0,1 cm
2 —0,6	„	=	0,2 „
0,6 —0,1	„	=	0,5 „
0,1 —0,08	„	=	1,0 „
0,08—0,03	„	=	2,0 „
0,03 und weniger	mg %	=	5,0 „

Um alle von der rotgefärbten Lösung nicht absorbierten Lichtstrahlen zu erfassen, mußte ein komplementäres Filter zur Anwendung gelangen. Aus der Aufstellung einer Absorptionskurve für alle am Stufenphotometer vorhandenen Filter ergab sich eine optimale Ablesung durch das Filter S 53, da dessen Durchlaßgebiet im Minimum der Absorptionskurve lag. Die Schwierigkeiten, die sich bei der Ablesung mit diesem Filter durch die häufig mangelnde, und bei höherer Konzentration der Lösung zunehmende Farbungleichheit der beiden Gesichtshälften einstellten und die sich hieraus ergebende mangelnde Genauigkeit, die ihrerseits in einer groben Abweichung der Eichkurve von dem in der Folge zu besprechenden Beerschen Gesetz ihren Ausdruck fand, veranlaßte uns, für alle Messungen das Filter L 2 zu benützen.

Zur Herstellung der Standartlösungen wurde uns von der I. G. Farben reines Ul. zur Verfügung gestellt. Lösungen, die mit dem im Handel befindlichen Präparat gewonnen wurden, lieferten wenig zuverlässige Resultate. Außerdem boten jene Lösungen den Vorteil der längeren Haltbarkeit.

Die Standartlösungen im Harn ergaben sowohl für freies als auch für Gesamt-Ul. die gleiche Eichkurve. Wie ersichtlich verläuft sie, wenn der Logarithmus der Lichtdurchlässigkeit (Extinktionskoeffizient E.) in Abhängigkeit von der Konzentration aufgetragen wird als Gerade durch den Nullpunkt und weicht erst in höheren, praktisch nicht in Frage kommenden Konzentrationen davon ab. Dies Abweichung von der Gera-

den ließ sich nicht durch eine in diesen Konzentrationsbreiten deutlich werdende Trübung erklären, denn sie blieb, auch wenn die Lösungen durch Nutschen oder Seitz-E.K.-Schichten gesaugt wurden, nach Beseitigung der Trübung bestehen.

Für die Harnuntersuchungen gilt das Lambert-Beersche Gesetz, d. h. der Extinktionskoeffizient der Lichtdurchlässigkeit ist in gewissen Grenzen der Konzentration direkt proportional.

Die Zuverlässigkeit der aus dieser Eichkurve ermittelten Werte ist für die Praxis eine ausreichende. Bei mehrmaligem Aufstellen der Kurve ergaben sich immer wieder Punkte, die entweder auf der Geraden oder doch in ihrer unmittelbaren Nähe lagen. Jedem einzelnen dieser den Verlauf der Geraden kennzeichnenden Punkte liegen 12 Ablesungen zugrunde.

Der Arbeitsgang bei der Ermittlung der Konzentration ist folgender:

Eine Harnprobe wird dem gleichen Vol. 10 n NaOH versetzt, dazu kommen 8 Vol. n/2 HCl. Einem ccm dieser Lösung werden beigegeben:

1. 0,1 ccm 1 % Na-Nitrit,
2. 1,0 ccm 0,2%ige Aminosulfosäure,
3. 1,0 ccm 0,3%ige Äthyl-a-naphthylchlorhydrat,
4. Auffüllen mit Methylalkohol auf 10 ccm.

Da ein Teil des Ul. in gebundener Form, vermutlich als Azetylverbindung zur Ausscheidung gelangt, muß man den Harn, um auch dieses Molekül beim Nachweis zu erfassen, mit der gleichen Menge n/10 NaOH versetzen und ½ Std. am Rückflußkühler kochen. Nach dem Abkühlen wird mit n/2 HCl auf 10 Vol. aufgefüllt und 1 ccm wie oben mit den angegebenen Reagenzien versetzt.

Die Ul.-Konzentration der Probe wird mit dem freien Auge durch Vergleich mit den stets vorrätigen Standartlösungen (von 10—0,01 mg%) annähernd bestimmt, die vorgeschriebene Küvette gewählt und der Extinktionswert unter Verwendung von Aqua dest. als Vergleichslösung in einer größengleichen Küvette unter dem Filter L 2 abgelesen.

Je 3 Ablesungen auf beiden Seiten ergeben den Extinktionskoeffizienten, zu welchem die entsprechende Konzentration der Lösung aus der Eichkurve ermittelt wird.

Bei der Darstellung der Eichkurve für im Blut gelöstes, freies Ul. gingen wir in entsprechender Weise vor. Als unerläßlich erwies es sich hierbei, jede Probe vor der Ablesung zu filtrieren. Die Verwendung der Seitz-E.K.-Schichten, die in dem dazu gehörigen Metallgehäuse an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen wurden, bewährte sich uns sehr. Nicht filtrierte Proben zeigten bei gleicher Konzentration differente Durchlässigkeit des Lichtes und waren für exakte Messungen nicht zu gebrauchen.

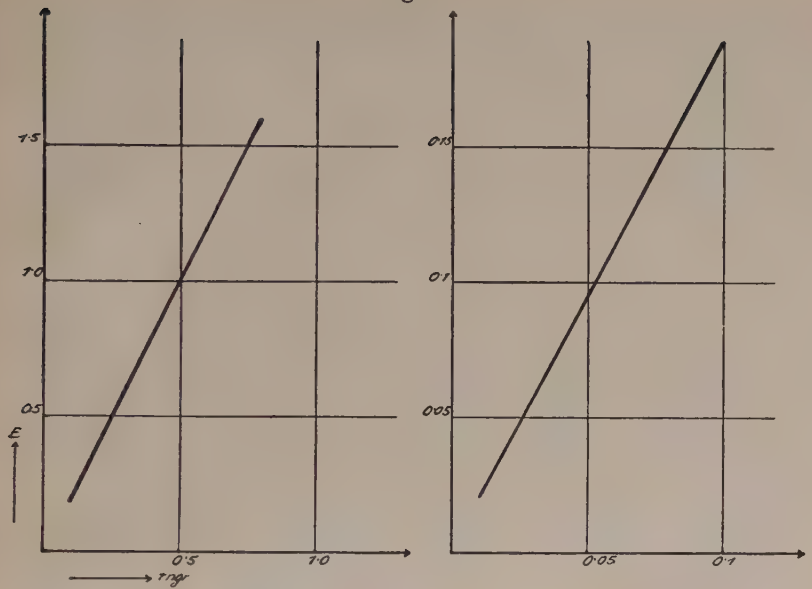
Der Verlauf der Eichkurve ist auch in diesem Falle mit dem einer Geraden weitgehend kongruent. Abweichungen ergaben sich bei Konzentrationen unter 2 mg %.

Wir verzichteten darauf, mit dem Stufenphotometer Bestimmungen auszuführen, die wesentlich unter dieser Grenze lagen.

Der Arbeitsgang ist folgender:

1 ccm Gesamtblut oder Plasma werden in 9 ccm Äthylalkohol eingetropft. Durchschütteln, stehen lassen (10 Min.), filtrieren.

Fig. 2.

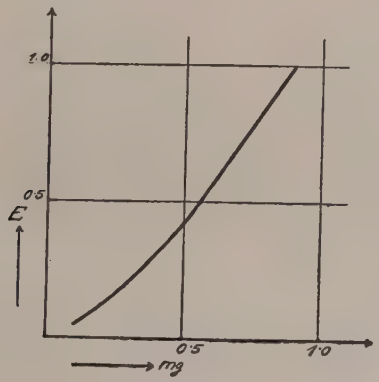


5 ccm davon versetzt man mit:
1 ccm n HCl,
0,1 ccm 1 % Na-Nitrit,
1,0 ccm 0,2 % Aminosulfosäure bzw. Harnstoff,
1,0 ccm 0,3 % Äthyl-a-naphtylamin-chlorhydrat.

Die Lösung wird durch eine Seitz-E.K.-Schicht gefiltert, in eine wie oben bestimmte Küvette gebracht und mit Aqua dest. als Vergleichslösung abgelesen.

Diese Methode besitzt den Nachteil der durch die Filtration gegebenen Umständlichkeit und liefert weniger zuverlässige Ergebnisse als die gleiche Arbeitsweise für Harnuntersuchungen.

Fig. 3.

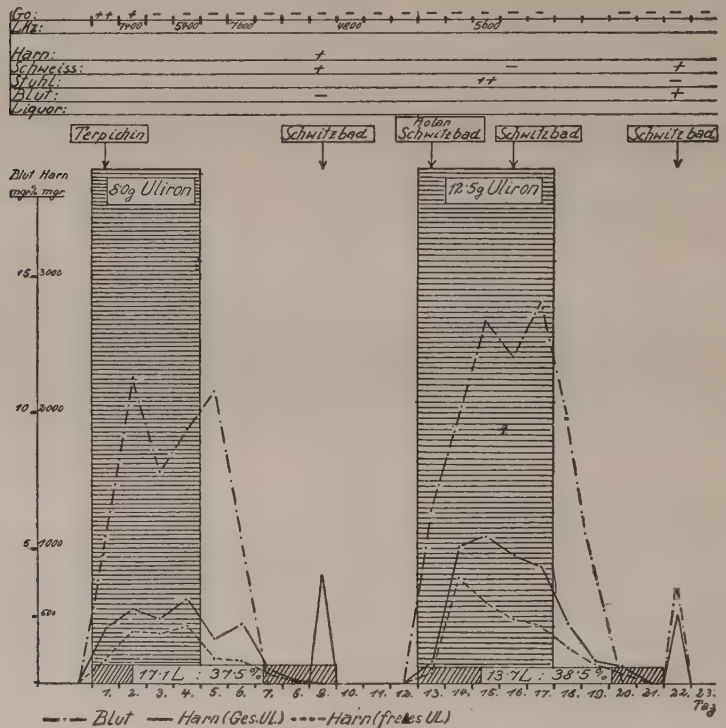


b) Versuchsanordnung.

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf 13 männliche 20—25jährige Patienten, mit einer jeweiligen Versuchsperiode von durchschnittlich 28 Tagen. Laufend untersucht wurden in dieser Zeit Gesamt-Uliron und freies Ul. im Harn, freies Ul. im Blut. Außerdem wurde der durch Schwitzbäder gewonnene Schweiß, ferner Stuhl und Liquor auf das Vorhandensein von Ul. geprüft. Die Kost war über die ganze Zeit vegetabil. Fleisch erhielten die Probanden nicht. In allen Fällen wurden Ausscheidungstabellen angelegt. Einige davon seien wiedergegeben.

Fig. 4.

N. N. 20 J. männlich. Erste Erscheinungen 3 Wochen vor Beginn der 6wöchigen stat. Behandlung. Vorher unbehandelt. Bei uns Kombination von 2 Ul.-Stößen mit Schleimhaut- und unspezifischer Reizkörpertherapie. Danach Go negativ.



Die vorliegende Tabelle enthält die jeweils an einem Tage ausgeschiedene Menge des Gesamt-Ul. und des freien Ul. im Harn, die Summe der bis zum Ende der Ausscheidung benötigten täglichen Harnmengen, eine Übersicht über die Ul.-Konzentration

im Blut, die Befunde der Urethralabstriche, die Leukocytenzahl des Blutes und die Ergebnisse der Untersuchungen im Stuhl, Schweiß und Liquor. Die schraffierte Fläche markiert den einzelnen Ul.-Stoß.

Ergebnisse der Ausscheidungsversuche:

Regelmäßig liegen die Werte für Gesamt-Ul. im Harn höher als die des freien Ul. Der Ul.-Spiegel im Blut beträgt bei diesem Kranken (Fig. 4) während des ersten Stoßes etwa 11 mg %, beim zweiten Stoß 14 mg%.

Die Ausscheidungskurve anderer Kranker zeigt ähnliche Verhältnisse, manchmal werden bis über 1½ g Ul. in einem Tag ausgeschieden.

Die von uns gefundenen Konzentrationen im Blut haben ihr Maximum bei ungefähr 14 mg.

Felke und Schreus hatten Höchstwerte bei etwa 10 mg. Die Differenz zwischen diesen und unseren Ergebnissen mag auf die den Untersuchungen zugrundeliegenden verschiedenen Nachweismethoden zurückgeführt werden. Schreus und Felke verwandten die von Kühnau angegebene Methode, während wir uns der Methode von Hecht bedienten.

Unsere Ergebnisse lassen keine bestimmte Verhältniszahl zwischen Wirksamkeit des Mittels und seiner Konzentration im Blut erkennen.

Schreus kam auf Grund seiner Untersuchungen zu der gleichen Ansicht.

Harn: Die von uns erhobenen Befunde zeigen nun, daß bei einer Gabe von 12,5 g Ul. während eines 5 Tage dauernden Stoßes eine Ausscheidung durch den Harn im Durchschnitt 4—5 Tage nach der letzten Ul.-Gabe nicht mehr nachzuweisen ist. Döllken gelang der Nachweis bis etwa 7 Tage nach dem Stoß. Die Gesamtmenge des im Harn zur Ausscheidung gebrachten Ul. beträgt, ohne daß durch Schwitzbäder und ähnliche Maßnahmen der Abtransport durch die Nieren beeinflußt wurde, bei einer durchschnittlichen Tagesharnmenge von 1½ l ungefähr 30—40 %.

Blut: Meist findet man schon 1—2 Tage nach dem Ul.-Stoß nichts mehr von dem Medikament im Blut. Seine Ausscheidung durch den Harn ist also zu einer Zeit, wo der Nachweis im Blut nicht mehr gelingt, noch nicht beendet.

Stuhl: Der während eines Stoßes leicht zu führende Nachweis von Ul. im Stuhl findet seine Erklärung in einer ungenügenden Resorption des Mittels durch den Darm. Etwa 2 Tage nach dem Stoß verschwindet Ul. auch aus dem Stuhl.

Um eine Bilanz aufzustellen, müßte Ul. auch noch mengenmäßig im Stuhl nachgewiesen werden. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen.

Liquor: Im Liquor haben wir selbst auf der Höhe des Ul.-Stoßes und in einem Augenblick, wo die Ul.-Konzentration im Blut ihr Maximum erreichte, kein Ul. gefunden. Ul. scheint die

Blut-Liquorschranke unter normalen Verhältnissen, d. h. bei intakten Meningen demnach nicht zu passieren. Eine andere Möglichkeit der Erklärung wäre die chemische Umwandlung des Moleküls vor seinem Eintritt in das ZNS, wodurch sich jenes dem chemischen Nachweis entzieht. Weitere Untersuchungen erscheinen besonders im Hinblick auf die nervösen Schädigungen während der Chemotherapie mit Ul. bedeutungsvoll.

Frage der Speicherung:

Die Tatsache, daß die Ul.-Ausscheidung im Harn noch einige Tage weitergeht, obwohl im Blut und Stuhl kein Ul. mehr nachzuweisen ist, legt den Gedanken nahe, daß Ul. im Organismus festgehalten wird (Speicherung).

Eine Stütze für diese Auffassung ist folgender Befund:

Nachdem die Ausscheidung des Ul. durch den Harn und Stuhl beendet war und sich im Blut seit mehreren Tagen kein Ul. mehr zeigte, applizierten wir den Patienten mittels Glühlichtkasten Schwitzbäder. In den meisten Fällen fanden wir, wenn zwischen Schwitzbädern und letzter Ul.-Gabe kein allzugroßer Abstand lag (2—3 Tage) eine erneute Ausscheidung durch den Harn und öfters durch den Schweiß. Gleichzeitig erschien oft wieder Ul. im Blut, während die Untersuchung des Stuhles negativ ausfiel. Die Konzentration im Blut stieg in einem solchen Falle auf den Höchstwert von 18 mg %. Zu gleichen Feststellungen kamen wir in einzelnen Fällen nach Anwendung der üblichen Gonorrhoe-Provokationsmethode.

2. Speicherung:

Bei dem Versuche, den Ort der Speicherung zu eruieren, gaben wir 10 Ratten aus gleicher Zucht über 10 Tage insgesamt 1 g Ul. und töteten sie im Verlauf von weiteren 13 Tagen. Es handelte sich um männliche und weibliche Tiere, die durchschnittlich 1½ Jahre alt waren und etwa 100 g wogen.

Strömendes Blut enthielt nach 2—3 Tagen entsprechend den beim Menschen erhobenen Befunden kein Ul. mehr. Die einzelnen Organe des ausgebluteten Tieres wurden mit gleichen Gewichtsmengen n/10 NaOH zerrieben, auf 10 Vol. mit n/2 HCl aufgefüllt, der entstehende Brei durch eine Seitz-K.-Schicht gepreßt und die klare Flüssigkeit der oben erwähnten Nachweismethode unterworfen.

Geringe Mengen von Ul. oder gar nichts fanden wir in Herz, Lunge, Hoden und Niere. Der Nachweis von Ul. im Gehirn oder in dem besonders behandelten Rückenmark gelang uns nicht. Dagegen enthielten Leber und Milz fast stets reichliche Mengen des Medikamentes.

Ratte getötet nach:	4 Tg.	6 Tg.	8 Tg.	10 Tg.	13 Tg.
Hirn und Rückenmark:	—	—	—	—	—
Hoden:	./·	./·	+	—	./·
Leber und Milz:	+	+	++	+	+
Blut:	+	—	—	—	—

Unsere Tierversuche sprachen für die Annahme, daß Ul. vorwiegend in Leber und Milz gespeichert wird.

Leberschädigungen im Gefolge der Ul.- bzw. Diseptaltherapie sind bislang offenbar nicht bekannt geworden.

Verhalten der Leberfunktion unter dem Einfluß der Ul.-Therapie:

Nachdem sich uns bei Tieren Leber und Milz als Orte der Speicherung für Ul. erwiesen hatten, schien uns die Überprüfung der Leberfunktion bei unseren Patienten gerechtfertigt.

Bei der Durchführung dieser Untersuchungen mußten die Leberproben Verwendung finden, die eine Unterscheidung der Parenchymerkrankungen von den Erkrankungen des RES gestatteten.

Aus äußeren Gründen konnten wir vorläufig nur solche Leberproben anwenden, die nicht zu zeitraubend waren und unsere chemotherapeutischen Ergebnisse nicht verwischten. Wir mußten uns darauf beschränken, bei 5 Kranken während der ganzen Behandlungszeit die Proben nach Takata Ara und nach Weltmann durchzuführen.

Wenn nun auch eine vollkommene Trennung zwischen RES- und Parenchymproben nicht möglich ist, so neigt man doch dazu, in der Weltmannreaktion eine für das Parenchym spezifische Probe zu sehen und anzunehmen, daß sie dem „Nachweis eines atypischen Eiweißkörpers, der im Blut der Leberkranken kreist (Eppinger)“ dient. Der positive Ausfall der Takatareaktion weist auf eine „atypische Eiweißzusammensetzung des Serums bei Leberkrankheiten (Eppinger)“ hin.

Es sei vorweggenommen, daß die Ergebnisse dieser Reaktionen nur im Rahmen anderer klinischer Untersuchungsmethoden verwertbar sind.

Von unseren solchermaßen untersuchten, 20—25 Jahre alten männlichen Patienten wurden 3 mit 2 Ul.-Stößen zu 12,5 g in 5 Tagen, der Rest mit nur einem Stoß behandelt.

Weltmann-Reaktion:

	1. Pat.	2. Pat.	3. Pat.	4. Pat.	5. Pat.
Vor Ul.-Therapie:	—	—	—	—	—
Während Stoß 1:	++	++	—	+	+
Nach „ 1:	—	—	+	++	—
Vor „ 2:	./.	./.	—	(∓)	++
Während „ 2:	./.	./.	+	++	++
Nach Beendigung der Chemotherapie:	—	—	—	+	+
Bemerkungen:				Epididymitis	Kopfschmerz

Während bei allen Kranken die Takata-Ara-Reaktion dauernd negativ blieb, zeigte sich bei einem derselben positiver Ausfall der Weltmann-Reaktion am 3. oder 4. Tag der beiden Ul.-Stöße (s. Fig. 6), während sie im ulironfreien Intervall wieder negativ wurde. Entsprechende Verhältnisse ergaben die Untersuchungen der beiden nur mit einem Stoß behandelten Kranken. Der 2. Kranke (s. Fig. 5), der an einer Nebenhodenentzündung litt, erhielt eine positive Weltmannreaktion wiederum nach dem 3. Ulirontag. Diese wurde nach dem 1. Ul.-Stoß vorübergehend negativ, um dann wieder vor dem 2. Stoß positive Werte zu zeigen. Zwischen beiden Stößen litt der Kranke an Kopfschmerzen und Mattigkeit, und entgegen dem von uns festgestellten Ausscheidungsmodus fand sich noch reichlich Ul. im Blut, während die Ausscheidung durch die Niere schon 2 Tage vorher beendet war.

Es besteht nun die Möglichkeit, die Kopfschmerzen des einen Patienten (Fig. 5) mit einer Unverträglichkeit gegenüber dem Medikament in Zusammenhang zu bringen. Andererseits aber wäre es auch denkbar, daß die Zeichen von Unverträglichkeit durch ungenügende Ul.-Ausscheidung, die im veränderten Ausscheidungsmodus und dem positiven Ausfall der Weltmann-Reaktion zutage tritt, hervorgerufen wurden.

Wenn wir die Weltmann- und die Takata-Ara-Reaktion als spezifisch und zuverlässig ansehen wollen, so gelang es, mit unseren Untersuchungen den Nachweis einer zum mindesten vorübergehenden Schädigung der Leberfunktion zu führen. Daß dieselbe in unseren Fällen nicht ernster Natur war, scheint uns aus dem regelmäßig negativen Ausfall der Takata-Ara-Reaktion hervorzugehen.

Fig. 5.

N. N. 25 J. männl. Go ant. et post. Erste Erscheinungen 3½ Wochen vor Aufnahme. Vorbehandelt. Wegen Nebenhodenentzündung eingewiesen. Bei uns nach anfänglicher, 2wöchiger Behandlung mit Octin und Ichthyolsalbe Einsetzen der kombinierten Ul.- und Schleimhauttherapie. Insgesamt 2 Stöße. Nach dem 1. dauernd Go negativ. Beschwerdefrei nach insgesamt 6 Wochen entlassen.

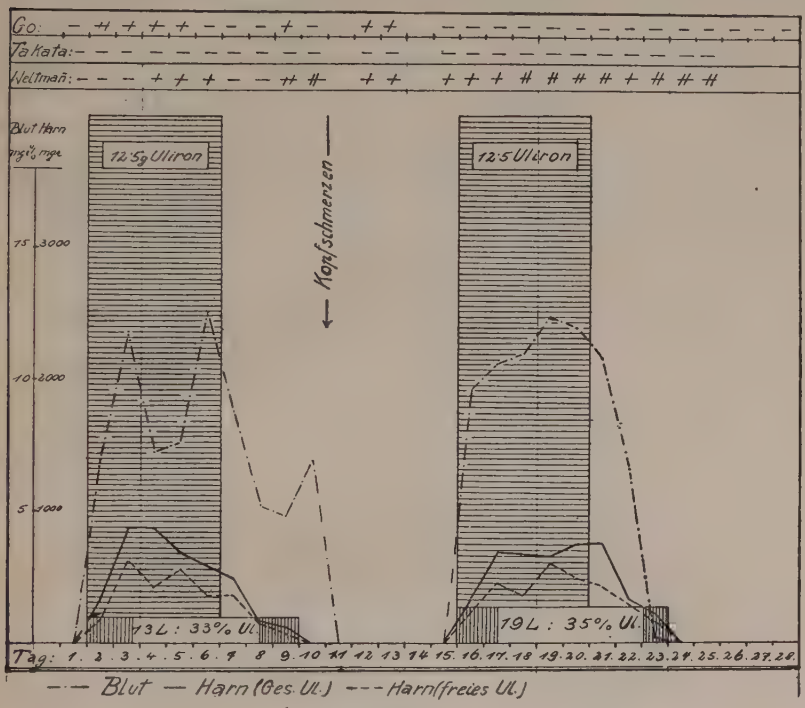
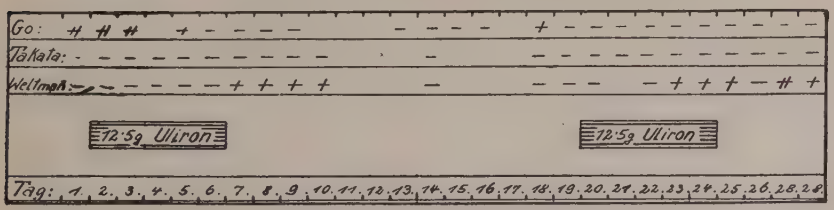


Fig. 6.

N. N. 23 J. männl. Go. ant. Erste Erscheinungen 14 Tage vor der 4wöchigen stat. Behandlung. Vorbehandelt. Bei uns Kombination von 2 Ul.-Stößen mit Kaliumpermanganatspülungen und unspezifischer Reizkörpertherapie. Go negativ und beschwerdefrei entlassen. Rezidiv eine Woche danach.



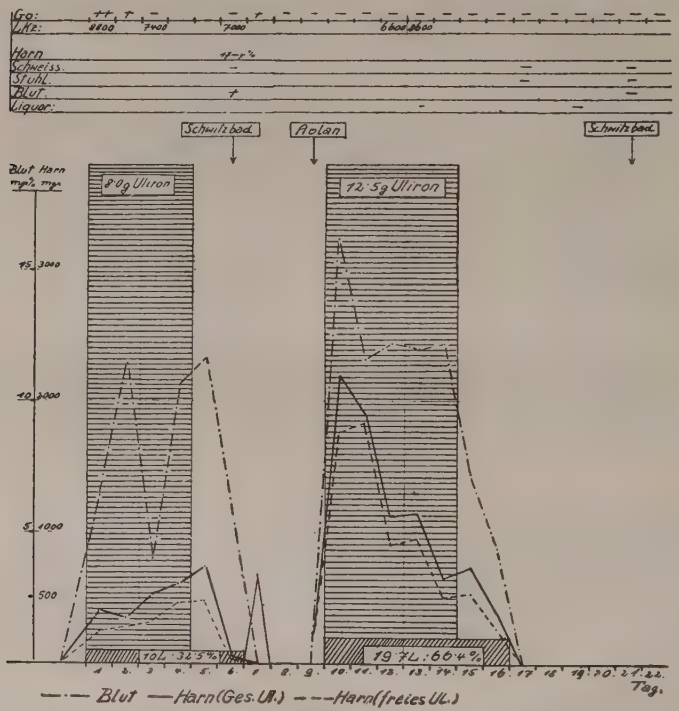
Zu einer eindeutigen Beurteilung sind die das RES betreffenden Untersuchungen wesentlich. Die Methodik ist jedoch noch nicht so weit ausgebaut, als daß sie zur Zeit in unsere Untersuchungen einbezogen werden könnte. Sie werden später, um einen genauen Gesamtstatus, um eine vollkommene Übersicht zu ermitteln, durchgeführt werden müssen.

Wenn nun auch unsere Untersuchungen auf dem Gebiete der Leberfunktion noch nicht beendet sind und wir uns daher kein abschließendes Urteil erlauben können, so mag doch auf dieses für den Therapeuten wichtige Problem hingewiesen werden.

Von Interesse ist die graphische Darstellung der Ausscheidung eines anderen Kranken:

Fig. 7.

N. N. 29 J. männl. Go ant. Erste Erscheinungen 2½ Monate vor der 4wöchigen stat. Behandlung. Bei uns sofort Chemotherapie u. Schleimhautbehandlung. Nach 2 Stößen Go negativ. Beschwerdefrei entlassen.

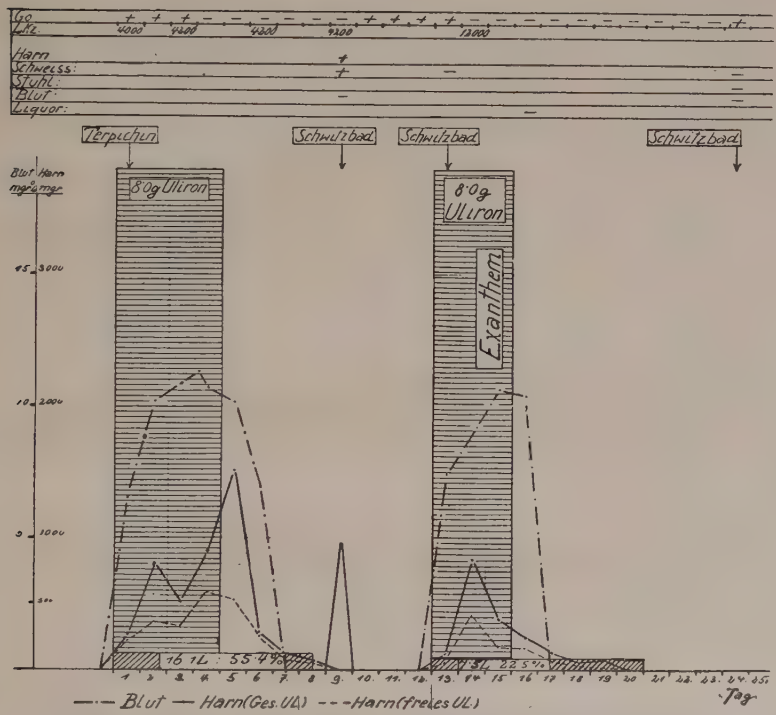


Beim ersten Stoß wurde in einer Gesamtmenge von 10 Litern Harn 32,5 % und beim zweiten Stoß in 19,75 l 66,4 % Ul. durch die Niere wieder ausgeschieden. Die Konzentration im Blut betrug am 1. Tag des zweiten Stoßes über 16 mg%. Die gegenüber dem ersten Stoß verdoppelte Leistung der Nieren hatte beim zweiten Stoß auch die doppelte Menge Ul. aus dem Körper trans-

portiert. Die anderen Kranken zeigen, wenn auch nicht in so deutlicher Form, ähnliche Verhältnisse zwischen Ausscheidung und Harnmenge. Offenbar besteht zwischen Harnmenge und dem zur Ausscheidung gebrachten Ul. eine bestimmte Proportion.

Ein anderer Patient, N. N. 18. J. männl., dessen seit zwei Wochen bestehende Go ant. bei uns mit 2 Ul.-Stößen und Spülungen behandelt wurde, erkrankte am 3. Tag des 2. Ul.-Stoßes an einem hämorrhagischen Exanthem. Er schied beim 1. Stoß in 16,2 l Harn 55,4 und beim 2. Stoß in 7,5 l nur 22,5 % wieder aus.

Fig. 8.



Auch hier scheint eine deutliche Korrelation zwischen Harnmenge und Ul.-Ausscheidung zu bestehen. Darüber hinaus läßt das Zusammentreffen der erniedrigten Ul.-Ausscheidung mit den vorhandenen Erscheinungen der Unverträglichkeit des Mittels auch an eine gewisse Beziehung zwischen Ausscheidung einerseits und Nebenerscheinungen andererseits denken.

Eine Übersicht über unsere, die Ausscheidung betreffenden Untersuchungen vermittelt folgende Tabelle:

Patient:	29 J. ♂	20J. ♂	21J ♂	18J. ♂	20J. ♂	20J. ♂	23J. ♂	25J. ♂	21J. ♂	24J. ♂	23J. ♂	22 J. ♂	20 J. ♀
I. Stoß	4 Tg 8,0 g Ul.	4 Tg 8 0 g Ul.	4 Tg 8 0 g Ul.	4 Tg 8,0 g Ul.	4 Tg 8,0 g Ul.	4 Tg 8,0 g Ul.	5 Tg 12,5g Ul	5 Tg 12,5g Ul.	5 Tg 12.5g Ul.	5 Tg 12,5g Ul.	5 Tg 12,5g Ul.	5 Tg 12,5g Ul.	5 Tg 12 5g Ul.
Ausgeschiedene Ul-Menge in . . . g	2,6 32%	3,0 37,5%	2,9 36,2%	4,3 55%	3,3 41,7%	3,7 47%	4,7 38%	4,0 33%	6,0 48%	4,4 38%	3,2 26%	4,7 38%	2,5 20%
Dazu benötigte Harnmenge in . . . l	10	17	17	16	15·4	18·8	19	13	18 4	18	20	25	12·2
Max. Blutspiegel in mg-%	11.6	10,7	12,4	11.2	11,7	13,8	11.4	12,6	14.4	15	15.4	11,6	15.4
Ende der Ausscheidung . . Tg. nach letzter Ul.-Gabe	2	5	4	5	4	5	3	5	5	5	6	4	5
Schwitzbad . . . Tage später	1	1	1	1	2	1	1	3	1	1	1	1	1
Hierauf Ul in: Harn	−	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	−	+
Hierauf Ul in: Blut	+	−	+	−	−	−	+	+	+	+	+	·/·	−
Hierauf Ul in: Schweiß	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−
Bemerkung:											Provokation 4 Tage später: Blut: + Harn: +		

II. Stoß:		5 Tg 12,5 g Ul.	5 Tg 12,5 g Ul.	5 Tg 12.5 g Ul.	4 Tg 8,0 g Ul.	5 Tg 12,5 g Ul.	5 Tg 12,5 g Ul.	5 Tg 12,5 g Ul	5 Tg 12,5 g Ul.	5 Tg 12,5 g Ul.
Ausgeschiedene Ul.-Menge in g		8,3 66%	4,8 38,5%	3,2 26%	1,8 22,5%	2,9 23%	3,6 28.8%	5,3 43%	4,4 35%	5,3 42%
Dazu benötigte Harnmenge in . . l		19,7	14	12,7	7,6	13,7	18	23	18,7	17.6
Max. Blutspiegel in mg-%		16 2	14	12	10,6	13,4	12,5	10.6	12,4	14
Ul.-Gehalt Liquor . . Tg. nach Stoß		— 4. Tag d. Ul. Stoßes	— 2	— 2	— Letzter Ul.-Tag	— 1	— 1	./.	./.	./.
Ende d. Ausscheidung . . nach letzter Ul.-Gabe		3	5	3	4	3	7	5	6	6
Schwitzbad . . . Tage später		4	1	5	8	4	./.	2	1	2
Hierauf Ul. in	Harn	—	+	—	—	—	./.	—	+	+
	Blut	—	+	—	—	+	./.	+	+	—
	Schweiß	—	—	—	—	—	,'	+	—	—

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über Ausscheidung sind folgende:

1. Die Ausscheidung des Ul. durch den Harn ist bei einem sich über 5 Tage erstreckenden Ul.-Stoß und einer Gesamtgabe von 12,5 g Ul. in durchschnittlich 4—5 Tagen beendet.

2. Die Ausscheidung des Ul. steht in gewisser Beziehung zu der Harnmenge.

3. Durch besondere Maßnahmen (Schwitzbäder und Flüssigkeitszufuhr) gelingt es auf der einen Seite, die Ausscheidung zu beschleunigen, auf der anderen Seite kann nach Beendigung der Ausscheidung durch den Harn erneut Ul. zur Ausscheidung gebracht werden.

4. Ul. wird im Organismus gespeichert.

5. Im Tierversuch erwiesen sich Leber und Milz als Orte der Speicherung.

Die Ergebnisse lassen folgende Rückschlüsse für die Praxis zu:

Zwischen den einzelnen Ul.-Stößen muß bei einer Gesamtgabe von 12 g Ul. eine Behandlungspause von mindestens 5 Tagen eingelegt werden.

Aus dem Gedanken heraus, daß auf der einen Seite die im Gefolge der Chemotherapie der Gonorrhoe mit Ul. auftretenden Nebenerscheinungen teilweise durch ungenügende Ausscheidung des Mittels erklärt werden können, andererseits aber zwischen Wirksamkeit und Konzentration des Mittels im Körper kein Zusammenhang zu erkennen ist, sollte die vermehrte Ausscheidung des Mittels angestrebt werden.

Um Überdosierung und damit Schädigungen des Organismus zu vermeiden, muß in jedem Falle vor Beginn der Chemotherapie der Urin auf das Vorhandensein von Ul. untersucht werden.

Während des Ul.-Stoßes ist daher von reichlicher Flüssigkeitszufuhr Gebrauch zu machen. Ferner sollen kurz nach dem beendeten Stoß Schwitzbäder gegeben werden.

Wegen der Möglichkeit einer Parenchymschädigung durch Ul. ist auf den Funktionszustand der Leber zu achten.

Zusammenfassung.

1. Die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen mit Uliron ergeben ein uneinheitliches Bild. Die unterschiedlichen Erfolge beruhen:
   a) Auf der Tatsache des verschiedenen Alters, in dem die Erkrankung mit Ul. behandelt wird.
   b) Auf der verschiedenartigen Behandlungsweise.
   c) Auf der Ul.-Resistenz einzelner Fälle.
2. 51 gonorrhoisch Erkrankte wurden mit Ul. behandelt. Davon wurden 35 geheilt.
3. Die Ausscheidung des Ul. durch den Harn ist bei einer Gesamtgabe von 12,5 g während eines 5 Tage dauernden Stoßes ca. 4—5 Tage nach der letzten Gabe beendet.
4. Die Ausscheidung steht in Beziehung zur Harnmenge.
5. Durch Schwitzbäder und Flüssigkeitszufuhr kann die Ausscheidung beschleunigt werden. Nach beendeter Ausscheidung kann hierdurch erneut Ul. zur Ausscheidung gebracht werden.
6. Ul. wird im Organismus gespeichert. Im Tierversuch erwiesen sich Leber und Milz als Orte der Speicherung.

Herrn Professor Dr. C. Moncorps möchte ich für die Überlassung des Themas und die bereitwillige Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Bruck, C.: Handb. d. H. u. G.Krh. v. Jadassohn, 1934, Bd. 20, I. S. 217
2. Bürger, L.: Polyneuromyositis nach Ulironbehandlung schwerer Gonorrhoe. Dtsch. Med. Wschr. 1938, S. 709.
3. Bürgers: Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Prontosilwirkung. Dtsch. Med. Wschr. 1938, S. 598.
4. Domagk, G.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Protosil bei den experimentellen Streptokokkeninfektionen. Ztschr. f. klin. Medizin 1937, Bd. 132, S. 775.
5. — Weitere Untersuchungen über die chemotherapeutische Wirkung sulfonamidhaltiger Verbindungen. Klin. Wschr. 1937, Nr. 41, S. 1412—1418.
6. Donagh, Mc. I. E. R.: Mangan als chemo-therapeutisches Mittel. Brit. journ. of dermatol. a. syphilis, Bd. 35, S. 98, 1923. ref. Zbl. f. H. u. G.Krh. 1924, Bd. 12, S. 184.
7 — Die Chemotherapie der Gonorrhoe und ihre Komplikationen. Brit. med. journ. 1925. Nr. 3353, S. 654—655. ref. Zbl. f. H. u. G.Krh. 1926, Bd. 18, S. 289.
8. Desiderius, S.: Zur Ulironfrage. Dermat. Wschr. 1938, Bd. 106, S. 105.
9. Dietel, F.: Kurze Mitteilung über interne Gonorrhoebehandlung. Dtsch. Medizin. Wschr. 1937, Nr. 51, S. 1910.
10. Döllken, G.: Ausscheidung von Uliron durch den Urin. Dermat. Wschr. 1938, Bd. 106, S. 261.
11. Eppinger, A. D.: Leberkrankheiten. J. Springer, Wien 1937.
12. Felke, H.: Die Chemotherapie der Gonorrhoe. Dtsch. Med. Wschr.. 1937, Nr. 37, S. 1393.
13. — Die Wirkung der Sulfonamidverbindungen auf die Erreger der Gonorrhoe. Klin. Wschr. 1938, Nr. 1, S.13/16.
14. — Wie soll sich der Arzt in der Praxis zur Chemotherapie der Gonorrhoe stellen?
15. Fischer, C.: Über eine neuartige Behandlung der Gonorrhoe. Hippokrates, Wschr. f. neue Dtsch. Heilkunde 1938, H. 1, S. 12—18.
16. — Gonorrhoebehandlung unter Zuhilfenahme eines neuen Chemotherapeuticums. Der Landarzt, Wschr. f. ärztl. Meinungsaustausch 1938, Nr. 2, S. 15—19.
17. — Neue Wege in der Gonorrhoebehandlung. Fortschritte der Therapie 1937, H. 10, S. 553.
18. Freusberg, O.: Polyneuritis nach Ulironverabreichung. Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 22, S. 776.

19. Gennerich, W., u. Gennerich, K.: Uliron bei der Gonorrhoebehandlung. Dermat. Wschr. 1938, Bd. 106, S. 541.
20. Grütz, O.: Neue Untersuchungen für die Gonorrhoebehandlung. Münch. Med. Wschr. 1937, Nr. 31, S. 1201.
21. — Neue Grundlegungen für die Gonorrhoebehandlung. Niederrhein. Gesellsch. f. Naturheilk. 1937. 28. 7. ref. Dtsch. Med. Wschr. 1937, S. 1932.
22. — Neue Grundlegung für die Gonorrhoebehandlung. Med. Klinik 1937, Nr. 49, S. 1658.
23. Hecht, G.: Ulironbestimmung in Körperflüssigkeiten. Dermat. Wschr. 1938, Bd. 106, S. 261.
24. Hofmann, E.: Beobachtungen bei Ulironbehandlung der Gonorrhoe. Dermat. Wschr. 1938, Bd. 106, S. 101.
25. Hruszek, H.: Gehört die Ulironbehandlung der Gonorrhoe in die Hände des praktischen Arztes? Dermat. Wschr. 1938, Bd. 106, S. 53.
26. Hüllstrung u. Krause, Fr.: Polyneuritis nach sulfonamidhaltigen Verbindungen bei Menschen und Tauben. Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 4, S. 114.
27. Koch, W.: Morbiliformes Exanthem nach Uliron. Dermat. Wschr. 1938, Bd. 106, S. 103.
28. Kühnau: (s. Felke 13).
29. Kveim, A.: 4. Tagung d. Dermat. Vereinig. Groß-Hamburg, 27. XI. 37, Bd. 106, S. 595.
30. Löhe, H., Schölzke u. Zürn, D.: Neue Wege in der Gonorrhoebehandlung. Medizin. Klin. 1938, Nr. 1.
31. Moncorps, C.: Diskussion zu Domagk's Vortrag über Chemotherapie mit Uliron. Militärärztliche Gesellsch. Münster, 15. XI. 1937.
32. Schmidt, G.: Dermat. Wschr. 1937, Nr. 51, S. 1612.
33. — Weitere Erfahrungen mit Uliron. Dermat. Wschr. 1938, Bd. 106, S. 55.
34. Schreus, H. Th.: Chemotherapie der Gonorrhoe. Dermat. Ztschr. 1937, Bd. 76, S. 253.
35. Schubert, M.: Zur Chemotherapie der Gonorrhoe mit Uliron (DB. 90) und Diseptal B (DB 87). Dermat. Wschr. 1937, Bd. 105, Nr. 49.
36. — 64. Tag. der Vereinig. südwest-deutscher Dermatologen Gießen, am 21./22. 5. 1938.
37. Vonkennel, J., Kiel: 4. Tag. Dermatol. Verein. Groß-Hamburg, 27. XI. 1937. Dermat. Wschr. Bd. 106, S. 595.
38. Zieler: Diskussion zu Schubert (36).

Lebenslauf.

Ich, Adolf Friedrich Reinhold Wilhelm Blaich, bin geboren am 5. 4. 1909 in Bietigheim/Wttbg. als Sohn des Oberlehrers Ferdinand Blaich und seiner Ehefrau Emma geb. Brendel. Von 1915—1918 besuchte ich die dortige Volks- bzw. Realschule. Anläßlich der Versetzung meines Vaters von Bietigheim nach Ulm/Do. 1918/19 trat ich in die Realschule in Ulm ein. Im Jahre 1929 legte ich die Reifeprüfung in der Oberrealschule dort ab und begann im gleichen Jahre in München mein medizinisches Studium Ich blieb dort 3 Semester und legte nach weiteren 3 Semestern in Rostock die ärztliche Vorprüfung ab. Die restlichen klinischen Semester verbrachte ich wieder in München und bestand im Jahre 1935 das medizinische Staatsexamen. Während des ganzen praktischen Jahres war ich an der II. Medizinischen Klinik in München beschäftigt. Nach meiner Approbation im Juli '936 wurde ich als Assistenzarzt der Universitätshautklinik in München angestellt und bin in der gleichen Eigenschaft seit 1. November 1937 an der Hautklinik der Universität Münster tätig.